**КАНДИДОЗ ПИЩЕВОДА: ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЙ ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ**

**М.А. Шевяков. Лечащий врач, 2009, №8.**

**http://www.lvrach.ru/2008/09/5694303/**

Оппортунистические инфекции, включая микозы органов пищеварения, представляют собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии.

Оппортунистические инфекции, включая микозы органов пищеварения, представляют собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии. Диагностика и лечение кандидоза пищевода в ряде случаев сопряжены с определенными трудностями.

Дрожжеподобные грибы рода Candida — одноклеточные микроорганизмы размерами 6–10 мкм. Эти дрожжи диморфны: в различных условиях они образуют бластоспоры (клетки-почки) и псевдомицелий (нити удлиненных клеток). Эта морфологическая особенность имеет, как будет показано ниже, важное клиническое значение.

Дрожжи рода Candida широко распространены в окружающей среде. Жизнеспособные клетки Candida spp. могут быть обнаружены в почве, питьевой воде, пищевых продуктах, на коже и слизистых оболочках человека и животных. Таким образом, контакт «открытых систем» индивида (кожи и слизистых оболочек) с этими грибами можно охарактеризовать как ординарный факт.

Исход контакта с дрожжеподобными грибами рода Candida обусловлен состоянием системы антифунгальной резистентности индивида. В большинстве случаев такой контакт формирует транзиторное кандидоносительство, когда структуры и механизмы антифунгальной резистентности обеспечивают деконтаминацию макроорганизма. В то же время у лиц с нарушениями в системе антифунгальной резистентности контакт может сформировать как персистирующее носительство, так и кандидоз. Таким образом, кандидоз пищеварительного тракта имеет типичные черты оппортунистический инфекции.

Заболевание кандидозом пищевода предопределено наличием факторов патогенности Candida spp. В частности, клетки гриба могут прикрепляться к эпителиоцитам (адгезия), а затем через трансформацию в нитевидную форму (псевдомицелий) внедряться в слизистую оболочку и даже «закрытые» системы (инвазия) и вызывать некроз тканей макроорганизма за счет секреции аспартилпротеиназ и фосфолипаз [1]. Перечисленным факторам патогенности естественным образом противостоят многочисленные факторы антифунгальной резистентности. В частности, большое значение имеет целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта и мукополисахариды слизи. Защитная роль отводится антагонизму дрожжеподобных грибов и облигатных бактерий пищеварительного тракта, активности пищеварительных ферментов и фунгистатического действия неспецифических гуморальных факторов, таких как лизоцим, комплемент, секреторный IgA, трансферрин, лактоферин и др.

Однако решающее значение в системе антифунгальной резистентности имеет функция клеток фагоцитарного ряда — полиморфноядерных лейкоцитов, в первую очередь, и, в меньшей степени, мононуклеарных фагоцитов и естественных киллеров. Специфический антифунгальный гуморальный ответ реализуется за счет синтеза В-клетками специфических противокандидозных антител классов IgA, IgM, IgG и в определенной степени IgE. Наконец, сложная кооперация дендритных клеток, Т-хелперов 1 и 2 типа, а также Т-регуляторных клеток обеспечивает адекватный специфический клеточный иммунный ответ.

Дефекты в описанной выше системе антифунгальной резистентности являются факторами, способствующими возникновению кандидоза, или так называемыми факторами риска. Группы риска по развитию кандидоза пищеварительного тракта представлены ниже.

1. Физиологические иммунодефициты (ранний детский период, старческий возраст, беременность).
2. Генетически детерминированные (первичные) иммунодефициты.
3. СПИД.
4. Онкологические заболевания, особенно на фоне лучевой и химиотерапии.
5. Аллергические и аутоиммунные болезни, особенно на фоне лечения глюкокортикостероидами.
6. Заболевания эндокринной системы, в первую очередь сахарный диабет, аутоиммунный полиэндокринный синдром, гипотиреоз, ожирение и др.
7. Дисбиоз слизистых оболочек на фоне антибиотикотерапии.
8. Хронические «истощающие» заболевания.
9. Нарушения нутритивного статуса.
10. Трансплантация органов и тканей.

В указанных группах кандидоз выявляют чаще обычного. Отметим, что иногда причину нарушения антифунгальной резистентности определить не удается.

Патогенез кандидоза пищеварительного тракта характеризуется последовательным прохождением грибами следующих этапов — адгезии, инвазии, кандидемии и висцеральных поражений. На первом этапе дрожжи адгезируются к эпителиоцитам какого-либо участка слизистой оболочки. В дальнейшем дефекты в системе резистентности позволяют дрожжам через трансформацию в псевдомицелий внедряться (инвазироваться) в слизистую оболочку и подлежащие ткани. Цитопения — решающий фактор, который позволяет инвазирующим грибам достигать стенки сосудов, разрушать ее и циркулировать в сосудистом русле. Такой этап называют кандидемией. В отсутствие адекватной терапии кандидемия приводит к образованию очагов инвазивного кандидоза в висцеральных органах, например, печени, легких, центральной нервной системе и др.

Парадоксально, но внедрение грибов рода Candida чаще наблюдается в участках, представленных многослойным эпителием (полость рта, пищевод) и значительно реже в однослойный эпителий (желудок, кишечник).

На практике клиницисту приходится сталкиваться преимущественно с кандидоносительством, частота которого у здоровых лиц достигает в полости рта 25%, а в кишечнике — до 65–80%.

Объем обследования при кандидозе органов пищеварения включает изучение анамнеза и клинической картины, оценку рутинных клинических тестов, эндоскопические исследования, микологические (культуральные, морфологические и серологические) и иммунологические тесты.

Кандидоз пищевода встречается у больных общего профиля в 1–2% случаев, у больных сахарным диабетом 1 типа — в 5–10% случаев, у больных СПИДом — в 15–30% случаев. В то же время, по сообщению Yoo S.S. и соавт., при эндоскопическом исследовании 6683 практически здоровых лиц у 0,25% выявлен кандидоз пищевода. Среди местных факторов риска называют ожог, ахалазию, дивертикулез, полипоз пищевода. Характерными жалобами являются дисфагия, одинофагия, ретростернальный дискомфорт, однако встречается и латентное течение. Симптомы кандидоза пищевода могут нарушить акт глотания, что в свою очередь приводит к нарушению питания и значительному снижению качества жизни.

Показаниями для эндоскопического исследования с целью исключения кандидоза пищевода является: группа риска, клинические признаки эзофагита и верифицированный кандидоз других локализаций (например, орофарингеальный, кандидоз урогенитальной системы, диссеминированный кандидоз).

Эндоскопические признаки кандидоза пищевода — гиперемия и контактная ранимость слизистой оболочки, а также фибринозные налеты различной локализации, конфигурации и размеров. Среди всего разнообразия визуальных признаков кандидоза пищевода можно выделить три группы типичных изменений:

1. Катаральный эзофагит. Наблюдают диффузную гиперемию различной степени (от слабовыраженной до яркой) и умеренный отек слизистой оболочки. Характерным эндоскопическим признаком является контактная кровоточивость слизистой оболочки, иногда — с образованием нежного, белесоватого («паутинообразного») налета на слизистой оболочке. Эрозивных изменений не отмечают.
2. Фибринозный (псевдомембранозный) эзофагит. Наблюдают бело-серые или бело-желтые рыхлые налеты в виде округлых бляшек диаметром от 1 до 5 мм, выступающие над ярко гиперемированной и отечной слизистой оболочкой. Контактная ранимость и гиперемия слизистой оболочки заметно выражены.
3. Фибринозно-эрозивный эзофагит. Характерно наличие грязно-серых «бахромчатых» налетов в виде «лент», расположенных на гребне продольных складок пищевода. При инструментальном отделении таких налетов обнажается эрозированная слизистая оболочка. Эрозии могут быть округлой или линейной формы, размерами чаще от 0,1 до 0,4 см в диаметре. Слизистая оболочка пищевода крайне ранима, отечна и гиперемирована. Выраженные изменения слизистой оболочки иногда препятствуют полноценному эндоскопическому осмотру пищевода (кровотечение, боль и беспокойство пациента, стеноз пищевода, вызванный отеком) [2].

Напомним, что схожие эндоскопические изменения могут наблюдаться при рефлюкс-эзофагите, пищеводе Барретта, герпес-эзофагите, плоских лейкоплакиях, красном плоском лишае, ожоге или опухоли пищевода. Поэтому диагностика кандидоза пищевода основана на эндоскопическом исследовании и лабораторном изучении биопсийных материалов из пораженных участков. Необходимо учитывать, что при однократной биопсии чувствительность лабораторных методов недостаточна.

«Стандарт» диагностики кандидоза слизистых оболочек — обнаружение псевдомицелия Candida spp. при морфологическом исследовании.

С целью обнаружения псевдомицелия используют морфологические микологические методы: цитологический — с окраской мазков по Романовскому–Гимза, и гистологический — с окраской биоптатов ШИК-реакцией. Таким образом, учет диморфности Candida spp. является ключом к дифференциальному диагнозу между кандидозом и кандидоносительством. В современных условиях клиницист должен требовать от морфолога точного описания морфологических структур гриба, ведь обнаружение отдельных дрожжевых клеток, как правило, свидетельствует о кандидоносительстве, а обнаружение псевдомицелия позволяет подтвердить диагноз кандидоза.

К недостатку морфологических методов можно отнести их ограниченную чувствительность при эндоскопической биопсии. Известно, что биопсионные щипцы позволяют получить для изучения миниатюрный фрагмент ткани, и вероятность обнаружения информативного признака при однократной биопсии недостаточна.

Культуральный микологический метод основан на посеве биоматериалов слизистых оболочек на среду Сабуро. Преимущество данного метода — в возможности видовой идентификации грибов рода Candida и тестирования культуры на чувствительность к антимикотикам. Актуальность таких исследований обусловлена тем, что различные виды Candida, в частности C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. glabrata и др. имеют различную чувствительность к современным антимикотическим препаратам. Недостаток культурального метода — в невозможности дифференцировать кандидоносительство и кандидоз при исследовании материалов «открытых систем», поскольку слизистые оболочки и в норме могут быть контаминированы колониеобразующими единицами Candida spp.

Культуральное исследование биоматериалов слизистых оболочек с определением вида возбудителя становится строго необходимым при рецидивирующем течении кандидоза или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Чувствительность и специфичность серологических тестов диагностики кандидоза пищевода (иммуноферментный анализ с антигеном Candida, уровень специфического IgE, тест латекс-агглютинации Platelia) пока не достигли требуемой точности и в практике применяются редко.

Кандидоз пищевода, даже протекающий субклинически, опасен своими осложнениями — стриктурой, кровотечением, перфорацией и диссеминацией микотического поражения.

Рентгенографический метод при кандидозе органов пищеварения малоинформативен, так как не уточняет этиологии процесса, но при развитии осложнений (например, стриктура, язва, перфорация) приобретает решающее значение.

Развитие стриктуры пищевода отмечают у 8–9% пациентов с кандидозным эзофагитом. Чаще они локализованы в верхней или средней трети грудного отдела пищевода и вызывают перманентную дисфагию. Другим частым осложнением кандидоза верхних отделов органов пищеварения является кровотечение, вызванное контактной ранимостью слизистой оболочки. Такое хроническое малоинтенсивное кровотечение приводит к анемии, а у пациентов с цитопенией кровотечение может развиваться стремительно (нередко наблюдается рвота алой кровью и псевдомембранозными массами) и приводить к серьезной потери крови. Клиническая картина перфорации пищевода характеризуется, кроме интенсивного болевого синдрома, развитием пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы в области шеи.

В план ведения пациентов с кандидозом пищевода необходимо включить диагностику и коррекцию фоновых заболеваний, других очагов кандидозной инфекции, рациональную антифунгальную терапию и иммунокоррекцию. В клинике НИИ медицинской микологии СПбМАПО у пациента с кандидозом пищевода проводится уточнение фармакологического анамнеза, клинический анализ крови, анализ крови «Комбибест ВИЧ-1, 2 Аг/Ат», анализ крови на гликозилированный гемоглобин. Также необходимо исключение наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей и в связи с этим — рентгенография легких, фиброколоноскопия, дополнительно для мужчин — УЗИ предстательной железы, дополнительно для женщин — УЗИ молочных желез и малого таза с консультацией гинеколога.

Лечение кандидоза пищевода основано на применении антифунгальных препаратов. Общий принцип действия всех антифунгальных средств — угнетение биосинтеза эргостерина клеточной стенки дрожжей. Антифунгальные средства, используемые для лечения кандидоза в целом, можно разделить на три группы. Первая группа — полиеновые антимикотики, практически нерезорбируемые при приеме per os. К ним относят амфотерицин В, нистатин и натамицин. Вторая группа — азольные антимикотики, относительно хорошо резорбируемые при приеме per os. К ним относятся: кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол. Третья группа — эхинокандины: каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин.

Цель лечения кандидоза слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта — устранение симптомов и клинико-лабораторных признаков заболевания, а также предотвращение рецидивов.

Нужно подчеркнуть, что при кандидозе пищевода местная терапия неэффективна. У больных с выраженной одинодисфагией, которые не способны глотать, должна использоваться парентеральная терапия.

Препаратом выбора для лечения кандидоза пищевода является флуконазол 100–200 мг/сут, назначаемый перорально или внутривенно в течение 2–4 нед. Подчеркнем, что как средство лечения кандидоза пищевода флуконазол превосходит по эффективности и кетоконазол, и итраконазол в капсулах из-за непостоянной абсорбции последних.

Лишь в случаях непереносимости флуконазола или резистентности возбудителя (чаще это C. krusei, C. glabrata, C. pseudotropicalis) показаны препараты второй линии (также в течение 2–4 недель ). Препаратами второй линии при кандидозе пищевода являются:

1. 1)итраконазол в растворе для перорального применения 200–400 мг/сут;
2. 2)кетоконазол 200–400 мг/сут;
3. 3)амфотерицин В 0,3–0,7 мг/кг/сут;
4. 4)каспофунгин внутривенно 70 мг/сут в первый день, а затем 50 мг/сут внутривенно в одно введение;
5. 5)вориконазол внутривенно 6 мг/кг/сут каждые 12 часов в первый день, а затем 4 мг/кг/сут каждые 12 часов;
6. 6)позаконазол по 400 мг (10 мл суспензии) 2 раза в день внутрь во время еды.

Необходимо добавить, что применение нерезорбируемых антимикотиков (нистатин, натамицин) неэффективно.

Несмотря на высокую эффективность флуконазола у пациентов с сохраняющимся иммунодефицитным состоянием высока вероятность рецидивов кандидоза пищевода. Необходимо помнить, что безрецидивного течения кандидоза можно достичь только у больных с полной коррекцией фонового состояния. Так, например, при СПИДе рецидивы кандидоза прекращаются только при успешной антиретровирусной терапии, обеспечивающей снижение вирусной нагрузки и увеличение числа CD4-лимфоцитов.

Для предотвращении рецидивов может быть эффективна длительная поддерживающая терапия флуконазолом (100мг/день) или назначение дозы флуконазола 200 мг еженедельно.

**Литература**

1. Елинов Н.П. Химическая микробиология. М.: Высшая школа, 1989. С.349–365.
2. 2.Шевяков М. А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция) // Проблемы медицинской микологии. 2000. Т.2, №2. С. 6–10.
3. 3.Yoo S.S., Lee W.H., Ha J., Choi S., Kim H.J., Kim T.H., Lee O.J. Prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening // Korean J. Gastroenterol. 2007, Nov. 50 (5): 306–312.
4. 4.Климко Н.Н. и др. Проект рекомендаций по лечению кандидоза // Проблемы медицинской микологии. 2001. Том 3, №3. С.12–25.
5. 5.Шевяков М.А., Климко Н.Н., Антонов В.Б., Иншаков Л.Н., Колб З.К. Диагностика кандидоза пищевода // Проблемы медицинской микологии. 1999. Т.1, №4. С. 14–18.
6. 6.Шевяков М.А., Антонов В.Б., Загорская Е.А. Стриктуры пищевода кандидозной этиологии // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 1991, № 3. С.39–41.
7. 7.Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., Filler S.G., Dismukes W.E., Walsh T.J., Edwards J.E. Practical guyde of candidiasis treatment // Clinical Infection Diseases. 2004. Vol. 38. P. 161–189.
8. 8.Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. The Sandford Guide to antimicrobial therapy, Thirty-first edition, 2001. P 71.
9. 9.Kalogeropoulos N.K., Whitehead R. Campylobacter-like organisms and Candida in peptic ulcers and similar lesions of the upper gastrointestinal tract: astudy of 247 cases // J. Clin. Pathol. 1988. Vol. 41. №10. P. 1093–1098.
10. 10.Шевяков М.А., Колб З.К., Борзова Ю.В. Рецидивирующий кандидоз пищевода у ВИЧ-неинфицированных больных. (Тезисы докладов 7-х Кашкинских чтений) // Проблемы медицинской микологии. 2004, Т.6. №2, С.131.
11. 11.Laine L. Thenatural history of esophageal candidiasis after successful treatment in patients with AIDS // Gastroenterology. 1994, Vol.107, №3. P.744–746.
12. 12.Parente F. et al. Prevention of symptomatic recurrences of esophageal candidiasis in AIDS patient after the first episode: a prospective open study // American Journal of Gastroenterology. 1994. Vol. 89. №3. P.416–420.